

## Australische herder

Voor de Australische herder werden 6 DNA testen beschikbaar in het publiek domein uitgevoerd. Het betreft de aandoeningen collie eye anomalie (CEA), hereditary cataract (HC), hyperuricosuria (HUU; urolithiasis), Imerslund-Gräsbeck syndroom (IGS), multidrug resistance 1 (MDR1) en neuronale ceroid lipofuscinosis 6 (NCL6). HUU was niet opgenomen in het projectvoorstel, maar werd toch opgenomen in de studie omdat inmiddels is gebleken dat de aandoening ook voorkomt bij de Australische herder. Voor elk van de aandoeningen wordt vermeld hoeveel dieren (n) werden getest.

Genotypering van de 1-bp deletie ([GenBank:NC\_006587.3] nt 82198105ic: C/-) in het gen *HSF4* die aanleiding geeft tot HC (Mellersh et al., 2006), de c.3G>A AMN cDNA mutatie die aanleiding geeft tot IGS (He et al., 2005) en de mutatie ([GenBank:NC\_006612.3] nt 32247875ic: T/C) in *CLN6* die aanleiding geeft tot NCL6 (Katz et al., 2011) gebeurde via PCR gevolgd door sequentiebepaling. Genotypering van de c.616G>T mutatie in *SLC2A9* die aanleiding geeft tot HUU (Bannasch et al., 2008) en de 4-bp deletie ([GenBank:NC\_006596.3] nt 13726594-7 ic: ATAG/----) in *ABCB1* die aanleiding geeft tot MDR1 (Mealey et al., 2001) gebeurde via een TaqMan assay en genotypering van de c.588+462\_588+8260del7799bp mutatie in *NHEJ1* die aanleiding geeft tot CEA (Parker et al., 2007) gebeurde via PCR gevolgd door gelelektroforese.

**Samenvattende tabel resultaten Australische herder.** *Wt = wild type of het normale allel. Mut = het mutante, ziekteverwekkende allel. Wt/Mut dieren zijn heterozygote dragers. Voor recessieve aandoeningen zijn ze zelf niet aangetast, maar ze geven de mutatie door aan 50% van hun nakomelingen.*

Frequentie %	CEA	HC	HUU	IGS	MDR1	NCL6
Wt/Wt	93,8	84,4	93,8	100,0	46,9	100,0
Wt/Mut	6,3	15,6	6,3	0,0	46,9	0,0
Mut/Mut	0,0	0,0	0,0	0,0	6,3	0,0
Wt	96,9	92,2	96,9	100,0	70,3	100,0
Mut	3,1	7,8	3,1	0,0	29,7	0,0

**Collie eye anomalie (CEA)** is een autosomaal recessief overervende oogaandoening die wordt veroorzaakt door een deletiemutatie in intron 4 van het *NHEJ1* gen (Parker et al., 2007). De mutatie was wellicht reeds aanwezig in de voorloper van de nauw verwante rassen Australische herder, collie, border collie (zie hieronder) en de sheltie. De aandoening werd inmiddels ook aangetroffen in een 10-tal andere rassen en genetische heterogeniteit werd aangetoond. Zo is de mutatie verantwoordelijk voor CEA in bepaalde terriërs zeker verschillend van diegene die hier werd getest.

Van de 32 onderzochte dieren waren 2 drager voor de mutatie, wat neerkomt op een frequentie van 3,1% voor het mutant allel. De frequentie aan dragers is aanzienlijk lager dan die gevonden bij de border collie (15,8%). Dit was ook zo in een retrospectieve studie uitgevoerd in Zwitserland (zie hieronder en Walser-Reinhardt et al., 2009).

**Cataract (hereditary, HC)** is bij de Australische herder wellicht een autosomaal dominant overervende oogaandoening die wordt veroorzaakt door een deletiemutatie in het gen *HSF4* (Mellersh et al., 2006). Cataract is een genetisch heel heterogene aandoening met soms meerdere verschillende mutaties binnen hetzelfde ras. De vorm waarvan hier sprake is een early onset. In dezelfde studie werd in hetzelfde gen een insertiemutatie gevonden die bij de Staffordshire bull terriër en de Boston terriër aanleiding geeft tot een autosomaal recessief overervende vorm. In een navolgende studie uitgevoerd door dezelfde groep kon het type overerving bij de Australische herder ook niet met zekerheid worden vastgepinde en werd tevens aangetoond dat binnen dit ras nog andere, niet geïdentificeerde, mutaties verantwoordelijk voor bepaalde vormen van cataract aanwezig zijn (Mellersh et al., 2009). De beschreven en in onze studie getypeerde mutatie moet als een risicofactor worden aanzien. Dieren die vrij zijn van de mutatie kunnen nog altijd cataract ontwikkelen als gevolg van een andere mutatie.

In onze studie werden 5 heterozygoten aangetroffen op 32 geteste dieren, wat neerkomt op een frequentie van 15,6%. Gezien de wellicht dominante overerving van deze vorm van HC zullen deze dieren dus een groot risico lopen de aandoening te ontwikkelen. Homozygoot mutante dieren werden niet aangetroffen. De frequentie van het mutant HC allel is 7,8%, wat vrij hoog is voor een dominante mutatie die zich relatief snel doorzet. Er zijn in de wetenschappelijke literatuur geen frequentiegegevens van HC beschikbaar voor de Australische herder in andere landen. Wel werd eerder op basis van klinische studies aangetoond dat cataract over het algemeen vrij veel voorkomt. Een mogelijke verklaring voor de relatief hoge frequentie is dat cataract niet als ernstig wordt beschouwd en nog te weinig wordt opgenomen in fokschema's.

**Hyperuricosuria (HUU; urolithiasis)** is een autosomaal recessieve aandoening van de urinewegen die wordt veroorzaakt door een mutatie in het *SLC2A9* gen (Bannasch et al., 2008). Bij een uitgebreide screening van meer dan 3000 honden behorend tot 127 verschillende rassen werd de mutatie, naast de dalmatiër waar alle dieren homozygoot mutant zijn, aangetroffen in 10 rassen waaronder de Australische herder, Duitse herder en labrador retriever, die werden opgenomen in deze studie (Karmi et al., 2010). Deze auteurs schatten de frequentie van het aantal dragers bij de Australische herder in de VS op 3,46% (142 geteste dieren). In onze studie troffen we 2 dragers aan op 32 geteste dieren of 6,3% dragers.

**Imerslund-Gräsbeck syndroom (IGS)** (Intestinale cobalamine (vitamine B12) malabsorptie; selectieve cobalamine malabsorptie; megaloblastische anemie 1 (MGA1)) is een autosomaal recessieve aandoening die bij de Australische herder wordt veroorzaakt door een mutatie in

het *AMN* gen (He et al., 2005), dus een verschillend gen dan IGS bij de border collie (zie daar).

De mutatie werd niet aangetroffen bij 31 geteste dieren. De frequentie van het mutante allel is dus laag ( $< 0,016$ ) bij de Australische herder. Frequentiegegevens over de aandoening in het buitenland zijn niet beschikbaar in de wetenschappelijke literatuur.

**Multidrug resistance 1 (MDR1)** is een partieel dominant kenmerk dat wordt veroorzaakt door een deletiemutatie in het *ABCBI* gen (voorheen *MDR1* gen) (Mealey et al., 2001). MDR1 is geen ziekte maar homozygoot mutante dieren hebben een sterk verhoogde gevoeligheid voor meerdere geneesmiddelen en vertonen neurotoxische verschijnselen waarvan de ernst afhangt van de mate van overdosering. Heterozygote dieren zijn ook meer gevoelig dan homozygoot normale dieren, maar in mindere mate dan de homozygoot mutante. Bepaling van het MDR1 genotype is dus belangrijk om overdosering van de betreffende geneesmiddelen te voorkomen.

De frequentie homozygoot mutante dieren in onze studie was 6,3% (2 dieren op 32) en het aantal heterozygoten was 46,9% (15 dieren op 32). De frequentie van het mutante allel is dus 29,7%. In Duitsland werd de frequentie van het mutant allel bij de Australische herder geschat op 20 tot 22% (Geyer et al., 2005; Gramer et al., 2011). In de VS variëren de schattingen van 17% tot 29% (Neff et al., 2004; Mealey en Meurs, 2008) en in het VK werd de frequentie geschat op 46% (28 geteste dieren, Tappin et al., 2012). In Japan en Australië werd de frequentie geschat op 33% en 43%, maar het betreft hier respectievelijk slechts 9 en 14 getypeerde dieren (Kawabata et al., 2005; Mealey et al., 2005).

De mutatie lijkt dus wereldwijd vrij hoog te zijn in de Australische herder.

**Neuronale ceroid lipofuscinosis 6 (NCL6)** is een autosomaal recessief overervende neurodegeneratieve aandoening veroorzaakt door een mutatie in het *CLN6* gen (Katz et al., 2011).

De mutatie werd niet aangetroffen in onze studie ( $n = 32$ ).

De auteurs van de originele publicatie testten naast de populatie waarin de mutatie werd aangetroffen 637 niet aangetaste dieren en vonden daarbij geen enkele drager. De frequentie van NCL6 is dus wellicht wereldwijd heel laag. Wel blijkt er nog een andere vorm van NCL aanwezig te zijn in de Australische herder.

## ***Fokadvies***

De geteste mutaties verantwoordelijk voor IGS en NCL6 werden niet aangetroffen in onze studie. Het routinematig opnemen van deze DNA-testen in fokprogramma's heeft dan ook weinig zin.

Van de zes onderzochte mutaties vergt MDR1 duidelijk het meeste aandacht. Zoals min of meer verwacht op basis van resultaten in andere landen is de frequentie van de mutatie hoog

(29,6%) bij de Australische herder. Genotypering en inschakeling in fokprogramma's is dan ook wenselijk voor dit ras. Daar MDR1 op zich geen ziekte is hoeven zeker geen drastische maatregelen genomen te worden om de frequentie (snel) te doen dalen. Genotypering wordt in de eerste plaats sterk aangeraden om de eventuele medicatie van de dieren aan hun genotype te kunnen aanpassen. Dit kan dan gepaard gaan met een verantwoorde partnerkeuze zodanig dat de frequentie van de mutatie geleidelijk aan kan dalen. Uitsluiten van dieren alleen op basis van hun MDR1 genotype is in de huidige toestand niet verantwoord wegens de negatieve impact die dat zou hebben op de genetische diversiteit van het ras.

Routinematige genotypering van de HC mutatie wordt aangeraden daar de frequentie van aangetaste dieren vrij hoog is (15,6%). Deze vorm van cataract erft dominant over wat betekent dat uiteindelijk alle dieren met de mutatie de problemen gepaard aan deze oogziekte zullen ontwikkelen.

Voor de aandoeningen CEA en HUU is de situatie niet zo eenduidig. De frequentie van de mutatie is eerder laag (3,1%) en HUU is meestal een milde aandoening waarbij een aantal dieren zelfs de symptomen niet ontwikkelen. Routinematige genotypering lijkt ons voor deze aandoeningen enkel nuttig in families/lijnen waarin de aandoening eerder werd aangetroffen of waarbij dieren van een dergelijke lijn werden ingekruist.